

Efektivitas Vasopresin dan Norepinefrin dalam Memperbaiki Fungsi Ginjal pada Pasien Syok Sepsis yang Disertai *Acute Kidney Injury*

Hardian Gunardi

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak

Penggunaan norepinefrin sebagai standar dalam penatalaksanaan syok sepsis pada pasien dengan acute kidney injury (AKI) masih kontroversial karena dapat berdampak buruk bagi ginjal. Pada keadaan sepsis, terjadi deplesi vasopresin sehingga pemberian vasopressin menjadi salah satu pilihan dalam meningkatkan tekanan darah pada syok sepsis, khususnya untuk pasien AKI. Pada makalah ini, dibandingkan penggunaan vasopresin dengan norepinefrin dalam memperbaiki fungsi ginjal pada pasien syok sepsis yang disertai AKI. Pencarian bukti ilmiah dilakukan melalui Pubmed, Embase dan Cochrane dengan kata kunci acute kidney injury, vasopressin, norepinephrine, dan septic shock. Didapatkan dua bukti ilmiah yang dilaporkan oleh Lauzier et al dan Gordon et al, kemudian ditelaah validitas, importancy, dan kemungkinan aplikasinya. Hasilnya menunjukkan bahwa vasopressin lebih superior dibandingkan norepinefrin dalam meningkatkan fungsi ginjal. Lauzier et al melaporkan vasopresin meningkatkan creatinine clearance secara bermakna dalam 24 jam pertama. Gordon et al melaporkan pada kategori Risk (kriteria RIFLE) vasopresin lebih baik karena mengurangi progresi renal Failure atau Loss dan menurunkan kreatinin serum lebih besar dibandingkan norepinefrin. Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kategori Injury, Failure, Loss, atau End-stage. Disimpulkan pada pasien AKI dengan kategori Risk disertai syok sepsis, penggunaan vasopresin lebih superior dibandingkan norepinefrin dalam memperbaiki fungsi ginjal. **Kata kunci:** acute kidney injury, vasopresin, norepinefrin, syok sepsis

The Effectiveness of Vasopressin and Norepinephrine in Improving Kidney Function in Shock Septic Patient with Acute Kidney Injury

Abstract

The use of norepinephrine as a standard vasopressor in management of septic shock with an acute kidney injury (AKI) is still controversial because of the possible adverse effect to the kidneys. Studies show that vasopressin in the body is depleted within sepsis condition, therefore vasopressin becomes a potential drug of choice in maintaining blood pressure in septic shock, especially in patient with AKI. In this report, vasopressin is compared to norepinephrine in improving kidney function in shock septic patient with AKI. The evidence was gathered from Pubmed, Embase, and Cochrane database, with acute kidney injury, vasopressin, norepinephrine, and septic shock as keywords. Two evidences was found, authored by Lauzier et al and Gordon et al, and then was appraised in regards of validity, importancy, and applicability on the patient. The results showed that vasopressin was superior to norepinephrine in improving kidney function. Lauzier et al reported that vasopressin increased creatinine clearance significantly on the first 24 hours. Gordon et al showed that in the group of patient that belonged to Risk category of AKI (RIFLE criteria), vasopressin was superior compared to the norepinephrine because it reduced the progression of renal Failure or Loss more, and it decreased serum creatinine more than norepinephrine. No significant difference found in Injury, Failure, Loss, or End-stage category. It is concluded that in patient presented with septic shock accompanied by Risk category of AKI, vasopressin is superior to norepinephrine in improving kidney function.

Keywords: acute kidney injury, vasopressin, norepinephrine, septic shock

Pendahuluan

AKI adalah masalah yang sering dijumpai di rumah sakit. Terdapat 7% penderita AKI di bangsal rawat inap,¹ dan 67% pada pasien yang dirawat di *intensive care unit*.² AKI meningkatkan lama rawat di rumah sakit, biaya perawatan, serta peningkatan mortalitas.

Berdasarkan *Acute Kidney Injury Networks* (AKIN), AKI didefinisikan sebagai penurunan fungsi ginjal secara mendadak dalam 48 jam. Penurunan fungsi ginjal tersebut dapat dilihat dari dua hal, yaitu: (1) peningkatan kadar kreatinin serum (peningkatan absolut $\geq 0,3$ mg/dL, peningkatan presentase kreatinin serum $\geq 50\%$ atau 1,5 kali normal); atau (2) oligouria (jumlah produksi urin $\leq 0,5$ mL/kgBB/jam selama lebih dari 6 jam).¹ Istilah AKI, yang sebelumnya dikenal dengan istilah *acute renal failure* (ARF) digunakan untuk menekankan sifat reversibel sebagian besar cedera renal. Istilah ARF sekarang digunakan untuk menggambarkan kondisi pasien yang mengalami cedera renal berkepanjangan yang memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*).¹

Penyebab AKI bervariasi, mulai dari kondisi prerenal, renal, dan postrenal. Penyebab prerenal meliputi depleksi volume, penurunan volume sirkulasi efektif, penggunaan *ACE-inhibitor* atau *non-steroid anti-inflammatory drugs*, atau penyakit renovaskular. Penyebab renal adalah kondisi vaskular, glomerular, atau tubulointerstisial yang menyebabkan cedera ginjal, baik akibat iskemia, infeksi, toksin, maupun proses inflamasi lain. Penyebab post-renal adalah kondisi sistem pelviokalis hingga uretra yang dapat menyebabkan cedera ginjal yang umumnya bersifat obstruktif. Salah satu kondisi prerenal yang dapat mengakibatkan AKI adalah sepsis.

Syok sepsis dapat menyebabkan penurunan aliran darah ginjal serta vasokonstriksi arteriolar afferen sehingga menyebabkan iskemia ginjal meskipun hal itu masih menjadi perdebatan.³ Wan et al⁴ melaporkan bahwa hewan yang mengalami syok sepsis menunjukkan peningkatan aliran darah ginjal disertai penurunan resistensi vaskular yang menggambarkan vasodilatasi sistemik. Respons inflamasi baik lokal maupun sistemik juga berpengaruh terhadap penurunan fungsi ginjal yang mungkin terjadi akibat kerusakan endotelial.³

Derajat kerusakan ginjal akibat syok sepsis memiliki hubungan linear dengan prognosis pasien.⁵ Oleh karena itu, tatalaksana AKI pada sepsis memerlukan strategi preventif proaktif yang intensif, tatalaksana medis dan terapi suportif untuk

organ yang cedera, dan rehabilitasi terhadap efek residu. Sebagai tindakan pencegahan terhadap penurunan fungsi ginjal dapat digunakan berbagai strategi seperti hidrasi yang adekuat, pemeliharaan volume darah dan tekanan arteri rerata (*mean arterial pressure*/MAP) serta penghindaran agen nefrotoksik.⁶ Dalam mempertahankan MAP di antara 65 hingga 90 mmHg, tekanan vena sentral antara 8-15 mmHg, serta saturan oksigen vena sentral di atas 70% diperlukan pemberian cairan yang cukup; bila perlu dukungan vasopresor.^{2,7} Berbagai pilihan vasopresor telah tersedia, namun efeknya terhadap fungsi ginjal masih dipertanyakan.

Penggunaan vasopresor secara umum pada pasien dengan syok sepsis disertai dengan AKI masih menimbulkan kontroversi. Telah diketahui bahwa aliran darah seseorang bergantung pada tekanan darahnya dan aliran darah ke organ tertentu diatur oleh autoregulasi untuk setiap organ. Selama *cardiac output* dipertahankan, jika tekanan darah dipertahankan di atas nilai tertentu, maka aliran darah ke masing-masing organ akan mencukupi. Bila tekanan darah turun di bawah ambang, maka kemampuan autoregulasi untuk mempertahankan aliran darah ke organ vital akan hilang. Akibatnya aliran darah ke organ tersebut akan menurun.⁸ Temuan tersebut menjadi dasar untuk mengembalikan tekanan darah pada kondisi hipotensif seperti syok sepsis untuk mempertahankan dan melindungi fungsi organ. Untuk itu, pada pasien yang tetap dalam keadaan hipotensi dan oligouri setelah resusitasi cairan, diperlukan obat vasoaktif untuk mengembalikan tekanan darah.

Norepinefrin, yang saat ini menjadi standar tatalaksana syok sepsis, sangat efektif dalam menaikkan tekanan darah arteri dan dapat dititrasi untuk mencapai *mean arterial pressure* (MAP) yang diinginkan. Sayangnya norepinefrin dapat menginduksi vasokonstriksi melalui stimulasi α -adrenergik, sehingga dapat mengurangi aliran darah ke organ vital apabila vaskularisasi regional mengalami konstriksi berlebih.⁸

Dalam keadaan syok sepsis terjadi respons bifasik dari kadar vasopresin dalam tubuh. Pada awal syok, sekresi vasopresin meningkat sebagai respons hipotensi, sehingga terjadi peningkatan kadar vasopresin plasma. Seiring dengan progresi syok, kadar vasopresin menurun dan terjadi defisiensi vasopresin relatif. Diduga defisiensi tersebut terjadi karena peningkatan sekresi vasopresin pada awal syok sehingga mengurangi simpanan vasopresin neurohipofiseal.⁹ Dengan

demikian pemberian infus kontinu vasopresin pada syok dianggap sebagai salah satu alternatif obat vasoaktif.¹⁰ Tujuan penulisan makalah ini adalah menilai efektivitas vasopresin yang menjadi modalitas baru dalam penatalaksanaan syok sepsis dengan AKI dibandingkan norepinefrin yang menjadi terapi standar dalam penatalaksanaan syok sepsis. Indikator yang digunakan adalah fungsi ginjal pasien syok sepsis yang disertai AKI.

Pertanyaan Klinis

Pada penderita syok sepsis yang disertai AKI, apakah pemberian vasopresin akan memperbaiki fungsi ginjal lebih baik dibandingkan norepinefrin?

Ilustrasi Kasus

Seorang perempuan berusia 52 tahun, datang ke IGD dengan keluhan luka di jari kaki yang tidak sembuh sejak satu bulan sebelum masuk rumah sakit. Sekitar 6 tahun sebelumnya, pasien didiagnosis mengidap diabetes melitus dan diberikan 2 macam obat untuk mengontrol kadar glukosa darahnya. Sekitar 2 bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluh sesak yang dirasakan setelah beraktivitas sedang, seperti berjalan kurang lebih 100 m. Sesak juga dirasakan ketika berbaring, pasien perlu menggunakan 2 bantal agar tidak sesak. Pasien sering terbangun karena sesak saat tidur. Selain itu, kedua kaki pasien bengkak.

Sekitar 1 bulan sebelum masuk rumah sakit, pasien mengalami luka di jari kaki kanan yang tidak sembuh-sembuh. Luka berwarna kehitaman dan semakin lama semakin meluas. Kaki juga terasa baal dan kesemutan dan jika berjalan, kaki terasa pegal dan lemah.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit sedang dengan tanda vital normal namun tekanan vena jugularis meningkat. Pada pemeriksaan dada didapatkan pembesaran batas jantung dan terdengar ronchi basah halus di paru. Pada digiti

I, III, V pedis dekstra terdapat gangren. Pulsasi A. dorsalis pedis dekstra tidak teraba. Tidak didapatkan kelainan pada pemeriksaan fisik lain. Pasien dirawat dengan diagnosis gangren diabetik digiti I, III, V pedis dekstra, *congestive heart failure functional class II* dan diabetes melitus tipe II.

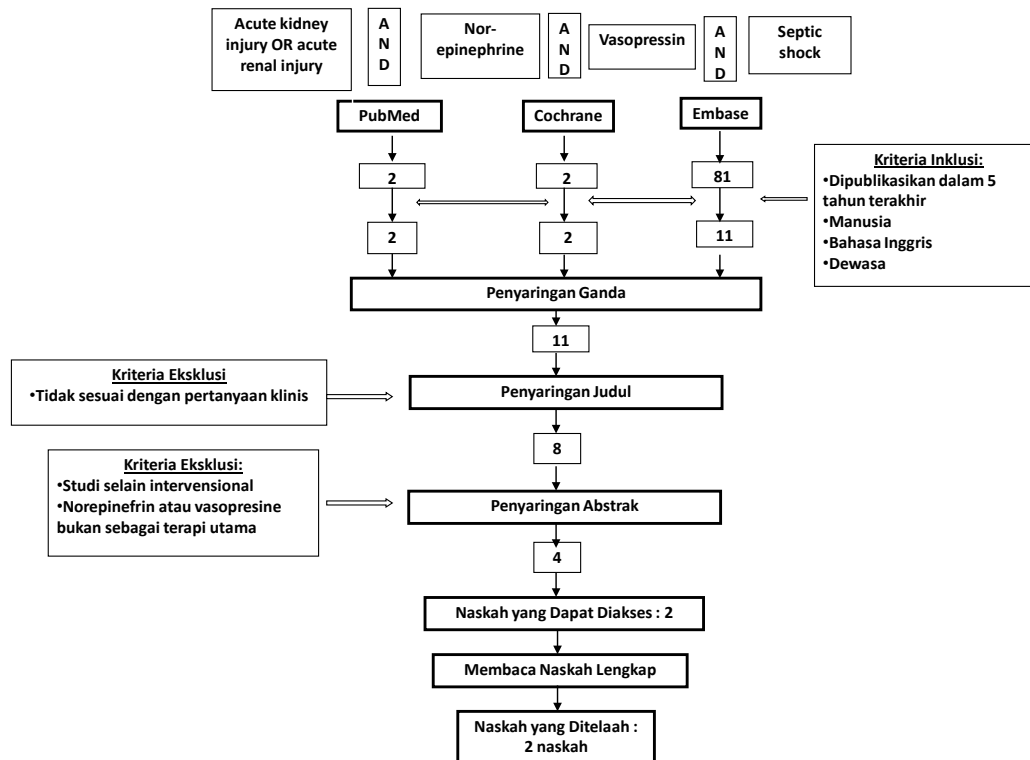
Setelah 1 bulan perawatan, pasien mengalami syok sepsis; tekanan darah 90/70 mmHg, nadi 110 kali/menit, napas 32 kali/menit, dan suhu 37,1°C. Pasien diberikan *loading* cairan NaCl 0,9% dan dipasang kateter urin, namun urin pasien tidak keluar selama lebih dari 24 jam serta *overload* cairan seperti sesak dan tungkai bengkak. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar kreatinin 1,6 g/dL. Pasien didiagnosis syok sepsis disertai AKI dan diberikan terapi norepinefrin.

Metode

Pencarian bukti ilmiah dilakukan melalui Pubmed, Cochrane, dan Embase pada tanggal 11 September 2011. Digunakan kata kunci *acute kidney injury*, *norepinephrine*, *vasopressin*, dan *septic shock*. Bukti ilmiah yang didapat akan dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi yang digunakan adalah penelitian dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir, dalam bahasa Inggris, dan dilakukan pada manusia dewasa yang berusia 19 tahun atau lebih. Bukti ilmiah dieksklusi apabila tidak relevan dengan pertanyaan klinis, bukan studi intervensi, serta tidak menggunakan norepinefrin dan vasopresin sebagai terapi utama. Bukti ilmiah yang memiliki naskah lengkap diunduh untuk ditelaah lebih lanjut.

Didapatkan 4 buah jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, namun hanya 2 jurnal yang dapat diakses. Kedua jurnal tersebut ditelaah untuk melihat validitas, *importancy*, dan kemungkinan penerapannya sesuai pedoman *Centre of Evidence-based Medicine, University of Oxford*.¹¹ Strategi pemilihan bukti ilmiah dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 1.



Gambar 1. Langkah-langkah Penyaringan Bukti Ilmiah

Tabel 1. Strategi Pencarian Menggunakan Pubmed, Cochrane dan Embase, 11 September 2011

Database	Strategi pencarian	Artikel yang diperoleh	Artikel yang dipilih
Pubmed	((Acute kidney injury [Title/Abstract]) AND vasopressin [Title/Abstract]) AND septic shock [Title/Abstract]) OR ((acute renal failure [Title/Abstract]) AND vasopressin [Title/Abstract]) AND septic shock [Title/Abstract])	2	2
Cochrane	((acute kidney injury):ti,ab,kw and (norepinephrine):ti,ab,kw and (vasopressin):ti,ab,kw and (septic shock):ti,ab,kw) OR ((acute renal failure):ti,ab,kw and (norepinephrine):ti,ab,kw and (vasopressin):ti,ab,kw and (septic shock):ti,ab,kw)	2	1
Embase	acute AND ('kidney'/exp/mj OR 'kidney' OR renal) AND ('injury'/exp/mj OR 'injury' OR failure) AND ('norepinephrine'/exp/mj OR 'norepinephrine') AND ('vasopressin'/exp/mj OR 'vasopressin') AND 'septic' AND ('shock'/exp/mj OR 'shock') AND [humans]/lim AND [english]/lim	11	2

Hasil

Berdasarkan strategi pemilihan yang dilakukan, didapatkan dua bukti ilmiah yang merupakan laporan Lauzier et al¹² dan Gordon et al.¹³ Kedua bukti tersebut adalah *randomized clinical trial* untuk membandingkan vasopresin dan norepinefrin sebagai terapi syok sepsis. Lauzier et al¹² meneliti 23 pasien yang datang dengan fase awal syok sepsis hiperdinamik dalam 12 jam pertama. Sebanyak 13 pasien diberikan vasopresin dan

10 pasien diberikan norepinefrin yang ditentukan secara random. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa vasopresin meningkatkan *creatinine clearance* secara bermakna ($p=0,04$) dalam 24 jam pertama, namun tidak dengan norepinefrin. Jadi, vasopresin lebih berperan memperbaiki *creatinine clearance* ($p = 0,001$) dibandingkan norepinefrin.

Gordon et al¹³ meneliti 778 pasien dengan syok sepsis yang diberikan infus vasopresin atau norepinefrin secara acak lalu dikelompokkan

berdasarkan fungsi ginjal menggunakan kriteria RIFLE. Pada kategori *Risk*, terdapat progresi ke renal *Failure* atau *Loss* yang lebih sedikit pada kelompok vasopresin (20,8%) dibandingkan kelompok norepinefrin (39,6%) dalam 28 hari ($p=0,03$). Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada progresi AKI kategori lain. Didapatkan pula penurunan kreatinin serum secara bermakna pada kategori *Risk* yang lebih banyak pada pasien yang mendapat vasopresin dibandingkan norepinefrin ($p=0,02$). Penurunan kreatinin serum pada kategori AKI lainnya tidak berbeda bermakna.

Diskusi

Kedua jurnal yang ditelaah memperlihatkan bahwa penggunaan vasopresin pada pasien AKI dengan syok sepsis lebih superior dalam memperbaiki fungsi ginjal dibandingkan dengan norepinefrin walaupun menggunakan parameter berbeda. Lauzier et al,¹² yang menggunakan *creatinine clearance* sebagai parameter fungsi ginjal, mendapatkan bahwa vasopresin secara bermakna meningkatkan *creatinine clearance* dalam 24 jam pertama. Peningkatan *creatinine clearance* tersebut tidak ditemukan pada norepinefrin. Gordon et al,¹³ mendapatkan bahwa penggunaan vasopresin mengurangi progresi renal *failure* secara bermakna dibandingkan norepinefrin. Pada pasien AKI kategori *Risk*, penggunaan vasopresin menurunkan kreatinin serum secara bermakna bila dibandingkan norepinefrin.

Selain terhadap fungsi ginjal, efek vasopresin dan norepinefrin juga dibandingkan terhadap parameter lainnya. Lauzier et al,¹² menyatakan bahwa kedua obat tersebut memiliki efek yang sama terhadap parameter hemodinamik seperti kemampuan mempertahankan tekanan vena sentral, *pulmonary artery occlusion pressure*, *mean pulmonary artery pressure*, denyut nadi, dan indeks kardiak. Meskipun demikian, sebanyak 85% pasien yang mendapatkan vasopresin memerlukan norepinefrin karena MAP kurang dari 70 mmHg. Selain itu, pasien yang mendapat vasopresin memperlihatkan skor *sequential organ failure assessment* (SOFA) yang lebih rendah dibandingkan pasien yang mendapat norepinefrin. Hal itu berkaitan dengan peningkatan *creatinine clearance* pada pasien dengan vasopresin.

Pada penelitian Gordon et al,¹³ dibandingkan pula mortalitas setelah 28 hari antara pasien yang mendapat vasopresin dengan norepinefrin. Hasilnya menunjukkan, pada pasien kategori *Risk* pada AKI, mortalitas pasien yang mendapat

vasopresin (30,8%) lebih rendah secara bermakna dibandingkan norepinefrin (54,7%). Tidak didapatkan perbedaan angka mortalitas pada kategori lainnya.

Dari Lauzier et al,¹² dan Gordon et al,¹³ dapat dilihat bahwa vasopresin tidak meningkatkan dan mempertahankan MAP di atas target terutama pada fase awal syok. Hal tersebut disebabkan pada saat itu belum terjadi deplesi vasopresin, bahkan terjadi peningkatan sekresi vasopresin sebagai respons hipotensi.⁹ Dengan demikian, diperlukan pemberian norepinefrin dosis rendah untuk dapat mencapai target MAP.

Vasopresin lebih baik dalam memperbaiki fungsi ginjal dibandingkan norepinefrin, khususnya pada pasien AKI kategori *Risk*. Hal itu disebabkan oleh, vasopresin menginduksi vasokonstriksi arteriol eferen sehingga meningkatkan laju filtrasi glomerular yang digambarkan dengan peningkatan *creatinine clearance*. Vasopresin juga dapat mengaktivasi reseptor oksitosin dan melepaskan *atrial natriuretic peptide* yang mengakibatkan natriuresis.³

Peningkatan fungsi ginjal berkaitan pula dengan rendahnya skor SOFA pada pasien yang diberikan vasopresin bila dibandingkan norepinefrin. Perbaikan skor SOFA lebih banyak menurunkan mortalitas pada pasien yang mendapat vasopresin bila dibandingkan norepinefrin.

Kelemahan makalah ini adalah terbatasnya jumlah studi yang ditemukan dalam 5 tahun terakhir. Hanya diperoleh dua buah penelitian yang membandingkan efek vasopresin dan norepinefrin pada pasien syok sepsis dengan AKI. Selain itu, jumlah sampel pada penelitian Lauzier et al¹² hanya sedikit dan tidak dilakukan *blinding*.

Kedua studi yang ditelaah menggunakan parameter berbeda dalam mengukur perbaikan fungsi ginjal, sehingga data yang diperoleh tidak dapat dibandingkan secara langsung. Untuk itu, diperlukan pertimbangan lebih lanjut untuk menerapkan hasil studi ini dalam tatalaksana pasien syok sepsis dengan AKI.

Kesimpulan

Pada pasien syok sepsis yang disertai AKI kategori *Risk* berdasarkan kriteria RIFLE, penggunaan vasopresin lebih superior dibandingkan norepinefrin dalam memperbaiki fungsi ginjal dan mengurangi angka mortalitas pasien. Meskipun demikian, karena parameter yang digunakan berbeda perlu pertimbangan untuk menerapkan hasil kedua studi.

Daftar Pustaka

1. Lattanzio MR, Kopyt NP. Acute kidney injury: new concepts in definition, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Am Osteopath Assoc.* 2009;109:13-9.
2. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer DD, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care.* 2006;10(3):73.
3. Farand P, Hamel M, Lauzier F, Plante GE. Organ perfusion/permeability related effects of norepinefrin and vasopresin in sepsis. *Can J Anesth.* 2006;53(9):936-46.
4. Wan L, Bellomo R, Di Giantomaso D, Ronco C. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Cur Opin Crit Care.* 2003;9:492-502.
5. Ricci Z, Polito A, Polito A, Ronco C. The implications and management of septic acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology.* 2011;7:218-25.
6. Rajapakse S, Wijewickrama ES. Non-dialytic management of sepsis-induced acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20:975-83.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med.* 2008;36:296-327.
8. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008;36(4):5179-85.
9. Holmes CL, Walley KR. Arginine vasopresin in treatment of septic shock. *Clin Anesth.* 2008;22(2):275-86.
10. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *The New England Journal of Medicine.* 2001; 45(8):588-95.
11. Heneghan C, Badenoch D. Evidence-based medicine toolkit. Oxford: BMJ books; 2002.
12. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O. Vasopresin or norepinefrin in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006; 32:1782-9.
13. Gordon AC, Russel JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, et al. The effects of vasopresin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med.* 2010;36:83-91.